

<https://doi.org/10.17116/jnevro201911904147>

## Активность ферментов глутатионового обмена в форменных элементах крови у пациентов с высоким риском манифестации эндогенных психозов и больных с первым психотическим приступом

Т.А. ПРОХОРОВА<sup>1\*</sup>, Е.Б. ТЕРЕШКИНА<sup>1</sup>, О.К. САВУШКИНА<sup>1</sup>, И.С. БОКША<sup>1,2</sup>, Е.А. ВОРОБЬЕВА<sup>1</sup>, М.А. ОМЕЛЬЧЕНКО<sup>1</sup>, А.Н. ПОМЫТКИН<sup>1</sup>, В.Г. КАЛЕДА<sup>1</sup>, Г.Ш. БУРБАЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва, Россия

**Цель исследования.** Оценить активность глутатионредуктазы (GR) и глутатион-S-трансферазы (GST) в форменных элементах крови у пациентов с высоким риском (ВР) развития психозов, больных с первым психотическим приступом при шизофрении и шизоаффективном расстройстве (ШР) и лиц контрольной группы, а также проследить корреляции этих биохимических параметров с клиническими оценками состояния пациентов. **Материал и методы.** В исследование включены лица мужского пола: 21 пациент с ВР (16—25 лет), больные с первым психотическим приступом с диагнозами шизофрении (рубрика F20 по МКБ-10,  $n=14$ , 18—25 лет) и ШР (F25,  $n=20$ , 16—25 лет) и 12 здоровых (контрольная группа, 19—25 лет). При обследовании больных наряду с психопатологическими применялись психометрические методы с использованием шкал SOPS, HDRS, PANSS. Ферментативную активность GR и GST определяли спектрофотометрически. **Результаты.** Активность тромбоцитарных GR и GST во всех группах больных до и после лечения была ниже, чем в контроле ( $p<0,01$ ). Активность тромбоцитарной GST у пациентов с ВР была ниже, чем у больных шизофренией до лечения и больных ШР после лечения ( $p<0,05$ ), до лечения она была выше у больных шизофренией, чем у больных ШР ( $p<0,05$ ). Активность эритроцитарной GST после лечения у пациентов с ВР оказалась ниже, чем у больных ШР, причем у последних она превышала таковую у больных шизофренией и лиц контрольной группы ( $p<0,05$ ). Обнаружены сложные и различающиеся паттерны изменений активности эритроцитарных и тромбоцитарных GR и GST у больных с расстройствами шизофренического спектра, происходящие как в инициальном периоде развития заболевания, так и при первом психотическом приступе. **Заключение.** Результаты исследований активности ферментов глутатионового обмена при эндогенных психозах шизофренического спектра, включая его ранние стадии, указывают на возможность использования этих показателей в качестве биомаркеров прогноза развития психоза, течения заболевания и критериев оценки ответа на проводимое лечение.

**Ключевые слова:** глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза, тромбоциты, эритроциты, первый психотический приступ, высокий риск развития психоза.

## The activity of enzymes of glutathione metabolism in blood cells of patients with a high risk of manifestation of endogenous psychoses and patients with the first psychotic episode

T.A. PROKHOROVA, E.B. TERESHKINA, O.K. SAVUSHKINA, I.S. BOKSHA, E.A. VOROBYEVA, M.A. OMEL'CHENKO, A.N. POMYTKIN, V.G. KALEDA, G.SH. BURBAEVA

Research Center of Mental Health, Moscow, Russia; Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

**Objective.** To assess the activity of glutathione reductase (GR) and glutathione-S-transferase (GST) in blood cells of patients at clinical high-risk (HR) state for psychosis, in first-episode patients with schizophrenia and schizoaffective disorder (SD), and control group, and to seek correlations of these biochemical parameters with clinical assessments in patients. **Material and methods.** The study included male patients at HR ( $n=21$ , 16—25 years old), first-episode patients with schizophrenia (F20,  $n=14$ , 18—25 years old) and SD (F25,  $n=20$ , 16—25 years old), and 12 people of the control group (19—25 years old). Psychometric scales (SOPS, HDRS, and PANSS) and psychopathological methods were employed. GR and GST enzymatic activities were determined spectrophotometrically. **Results.** The activities of platelet GR and GST in all groups of patients both before and after treatment were lower than in controls ( $p<0.01$ ). The platelet GST activity was lower in patients at HR compared to patients with schizophrenia before treatment and lower than in patients with SD after treatment ( $p<0.05$ ), it was higher in patients with schizophrenia than in patients with SD before treatment ( $p<0.05$ ). Erythrocyte GST activity in patients with HR was lower than in patients with SD after treatment, and in the latter it exceeded that in patients with schizophrenia and controls ( $p<0.05$ ). Complex and different patterns of changes in the activities of erythrocyte and platelet GR and GST in patients with schizophrenia spectrum disorders, occurring both before the first psychotic episode in the initial stage of disease, and in the first-episode patients, were detected. **Conclusion.** The activity of glutathione-converting enzymes in endogenous psychoses of the schizophrenic spectrum, including its early stages, can be used as a biomarker for predicting the development of psychosis, the course of disease, and as criteria for evaluation of therapeutic response to antipsychotic treatment.

**Keywords:** glutathione reductase, glutathione-S-transferase, platelets, erythrocytes, the first-episode psychosis, high risk for psychosis.

## Введение

По эпидемиологическим данным, частота расстройств шизофренического спектра составляет 15,2 на 100 000 человек в общей популяции, соотношение мужчин и женщин определяется как 1,4:1, а средний риск заболеваемости шизофренией в течение жизни в среднем находится на уровне 7,2 случая на 1000 человек [1]. Основной пик заболеваемости приходится на юношеский возраст (18–25 лет) [2]. В шизофреническом спектре около 40% занимает шизофрения, 29% приходится на долю аффективных психозов [3]. По данным последних исследований [5, 6], у 73% больных с расстройствами шизофренического спектра манифестации первого приступа предшествует период продолжительностью около 5 лет [4], определяемый как состояние высокого риска (ВР) по манифестации эндогенных психозов [5, 6]. Уровень манифестации эндогенных психозов у больных из группы ВР составляет 26% в течение ближайших 2 лет [5].

Изучение критериев риска манифестации перспективно в отношении возможности профилактики развития эндогенного психотического расстройства, в частности шизофрении. В последнее время проводятся исследования, направленные на разработку не только клинических [7, 8], но и биологических маркеров высокого риска манифестации шизофрении, к которым в первую очередь относятся биохимические изменения, имеющие патогенетическое значение в развитии шизофрении и эндогенных психозов. Так, нарушение равновесия между активностью про- и антиоксидантных систем приводит к окислительному стрессу, и множество данных свидетельствует в пользу роли окислительного стресса в патофизиологии шизофрении [9–12]. Исследования мозга методом магнитно-резонансной спектроскопии показали достоверное снижение отношения  $NAD^+/NADH$ , т.е. показателя интенсивности окислительно-восстановительных процессов, как у больных шизофренией, так и у пациентов с первым психотическим эпизодом по сравнению с психически здоровыми людьми, что потенциально свидетельствует о состоянии окислительного стресса [12]. Предполагается, что процессы, запускаемые при свободнорадикальном окислении, могут участвовать не только в развитии симптоматики шизофрении, но и в возникновении осложнений, связанных с ее фармакотерапией антипсихотиками, например поздней дискинезии [9, 13].

Глутатион — основной компонент антиоксидантной системы в организме. В ферментную окислительно-восстановительную систему глутатиона входят глутатионредуктаза (GR) и глутатионпероксидаза (GPx). Кроме GR и GPx глутатион-зависимым ферментом является глутатион-S-трансфераза (GST), которая использует восстановленный глутатион в реакциях связывания и обезвреживания многочисленных соединений, включая ксенобиотики. Существуют множественные изоформы этого фермента [14].

Опубликованные данные свидетельствуют о вкладе нарушений глутатионовой антиоксидантной системы в развитии окислительного стресса при шизофрении. Так, в исследованиях аутопсийных образцов мозга групп больных шизофренией и психически здоровых обнаружены достоверные различия концентрации глутатиона [15]. Генетические исследования показали ассоциацию с шизофренией гена, кодирующего каталитическую субъединицу глутаматцистеинлигазы (GCL) — фермента биосинтеза глутатиона [16].

Наиболее часто используемым объектом биохимических исследований состояния антиоксидантной защиты организма при разных патологиях является периферическая кровь пациентов. Ферменты глутатионовой антиоксидантной системы (GPx, GR и GST) обнаружены в форменных элементах крови [17], но лишь немногие исследования посвящены оценке активности GR и GST в эритроцитах [18–20] и тромбоцитах [21, 22] при психической патологии, в частности при первом психотическом эпизоде, при уже диагностированной шизофрении [20, 23, 24], и практически нет данных относительно активности ферментов глутатионового обмена в форменных элементах крови у лиц с ВР манифестации эндогенных психозов.

Ранее в наших работах [21, 22] было показано, что активность ферментов метаболизма глутатиона GR и GST в тромбоцитах больных с эндогенными психозами изменена по сравнению со сходной по возрасту группой психически здоровых лиц.

Цель настоящего исследования — сравнительная оценка активности GR и GST в эритроцитах и тромбоцитах у пациентов из группы высокого риска, больных с первым психотическим приступом шизофрении и пациентов с шизоаффективным расстройством и установление корреляции биохимических показателей с клиническим состоянием пациентов.

## Материал и методы

Больные в период обследования находились на лечении в отделении психических расстройств юношеского возраста Отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний Научного центра психического здоровья.

Обследованные больные составили три группы.

В 1-ю группу вошли больные с ВР по манифестации эндогенных психозов — 21 пациент мужского пола юношеского возраста (16–25 лет; средний возраст  $19,4 \pm 2,5$  года) с непсихотическими формами психических расстройств. По критериям МКБ-10 были диагностированы нозологические формы, определявшиеся рубриками F31; F32; F33; F34.0; F60; F21.

Критериями включения пациентов к группе ВР являлись: 1) наличие ослабленных психотических симптомов (Attenuated Psychotic Symptoms — APS) или коротких интермиттирующих психотических симптомов (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms — BLIPS), характеризующихся крайней кратковременностью (от нескольких секунд до нескольких минут, но не более 1 часа), возникновением на фоне непомраченного сознания, представленных отдельными бредовыми идеями, иллюзорными и отрывочными галлюцинаторными расстройствами, явлениями «малой» кататонии и патогномичными для шизофрении расстройствами мышления; 2) отсутствие развернутой психотической симптоматики в анамнезе; 3) отсутствие органических заболеваний центральной нервной системы, алкоголизма, наркомании, умственной отсталости, острых и хронических соматических и инфекционных заболеваний.

При обследовании больных наряду с психопатологическим применялись психометрические методы с использованием шкалы SOPS (The Scale of Prodromal Symptoms), предназначенной для выявления скрытой или кратковременной шизофреноподобной симптоматики, с выделением позитивных и негативных симптомов, степени дезоргани-

зации и общих симптомов и HDRS (The Hamilton Depression Rating Scale) для выявления депрессивных симптомов с целью исключения ложноположительных результатов по негативной субшкале SOPS.

По степени выраженности депрессивных расстройств до курса лечения пациенты группы ВР были разделены на две подгруппы: 11 больных с отчетливой аффективной симптоматикой (суммарный балл по HDRS >24) — «выраженная депрессия»; 10 пациентов с маловыраженной аффективной симптоматикой (суммарный балл по HDRS ≤24) — «слабая депрессия».

Пациентов этой группы в процессе выполнения исследования разделили также на подгруппы по степени редукции психопатологических расстройств после курса терапии: а) с положительным ответом на терапию, с гармоничной редукцией аттенуированной психотической и аффективной симптоматики более 50% (8 больных); б) с недостаточным ответом на терапию, когда на фоне отчетливой редукции аффективной симптоматики (более 50%) отмечено недостаточное купирование аттенуированных психотических расстройств — редукция симптомов по шкале SOPS менее 50% (13 больных).

2-ю и 3-ю группы обследованных пациентов соответственно составляли 14 больных с первым психотическим приступом шизофрении (F20) в возрасте 18—25 лет (средний возраст  $21,4 \pm 2,2$  года) и 20 с шизоаффективным расстройством (F25) в возрасте 16—25 лет (средний возраст  $19,9 \pm 2,5$  года). Клинически первые психотические эпизоды были представлены бредовыми симптомами, включающими как острый интерпретативный бред, так и острый бред восприятия, галлюцинаторными симптомокомплексами, острой психотической симптоматикой, представленной преимущественно острым чувственным бредом, а также кататонической симптоматикой как с наличием, так и без симптомов помрачения сознания, сочетающейся с аффективными расстройствами.

Для оценки степени выраженности психотической симптоматики у больных 2-й группы применена «Шкала позитивных и негативных симптомов» PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale).

4-ю (контрольную) группу составляли 12 мужчин без психической и соматической патологии в возрасте 19—25 лет (средний возраст  $22,9 \pm 1,4$  года).

*Критериями не включения* из исследования являлись органические заболевания центральной нервной системы, острые и хронические соматические и инфекционные заболевания.

Взятие образцов крови для исследования активности GR и GST в контрольной группе проводили однократно, а у больных — дважды: до и после окончания курса терапии.

При лечении больных 1-й группы препаратами выбора были атипичные антипсихотики (кветиапин, оланзапин, рисперидон, арипипразол) в средней суточной дозе в пересчете на хлорпромазиновый эквивалент — 152,6 мг/сут. В некоторых случаях при неэффективности этих препаратов применяли нейролептики второй линии (флупентиксол, трифлюоперазин, бутирофенон, зуклопентиксол, клозапин). При этом их средняя суточная доза составляла 263,4 мг/сут. Все больные получали также антидепрессивную терапию (преимущественно флувоксамин и амитриптилин).

Пациенты 2-й и 3-й групп получали антипсихотическую терапию типичными и атипичными нейролептиками (рисперидон, оланзапин, арипипразол, клозапин, палипе-

ридон, галоперидол, зуклопентиксол, трифлюоперазин, хлорпромазин). Средняя доза нейролептиков на этапе купирующей терапии для больных 2-й группы в соответствии с хлорпромазиновым эквивалентом составила 289,7 мг, а для пациентов 3-й группы — 376,5 мг. При наличии показаний всем больным назначали холинолитическую терапию (тригексифенидил, бипериден).

Образцы крови собирали в вакутейнеры с 3,2% цитратом натрия и обрабатывали в течение 2 ч после забора крови. Цельную кровь центрифугировали 15 мин при 200 г и 20 °С для получения обогащенной тромбоцитами плазмы и осадка, содержащего эритроциты.

Плазму центрифугировали 20 мин при 2000 г, 4 °С, осадок ресуспендировали в 0,1 М цитратном буфере с 0,1 М глюкозой (рН 5,7) и центрифугировали 20 мин при 2000 г, 4 °С. Осадок тромбоцитов ресуспендировали в 0,05 М Tris-HCl-буфере, рН 7,0, с 50% глицерина и хранили при -20 °С. Непосредственно перед определением активности GR и GST к пробе тромбоцитов добавляли 50 мМ К-фосфатный буфер, рН 7,4, содержащий додецил-β-D-мальтозид до его конечной концентрации 1%, проводили лизис 10 мин при температуре 25 °С, затем образцы центрифугировали 10 мин при 9000 г, 4 °С. Полученный супернатант разбавляли в 5 раз в 50 мМ К-фосфатном буфере, рН 7,4.

К осадку, содержащему эритроциты, добавляли 3 объема физиологического раствора, перемешивали переворачиванием и центрифугировали 20 мин при 400 г, 4 °С. Супернатант отбирали, захватывая лимфоциты. Процедуру повторяли 2 раза. Отмытые эритроциты разливали на аликвоты и хранили при -80 °С. Непосредственно перед определением активности ферментов эритроциты размораживали и лизировали в 10 объемах холодной дистиллированной воды.

Активность GR определяли спектрофотометрически по окислению НАДФН в реакции восстановления окисленного глутатиона [25]. Активность GST определяли по скорости образования хромогенных конъюгатов глутатиона с 1-хлоро-2,4-динитробензолом [26]. Для расчета удельной ферментативной активности обоих ферментов определяли концентрацию белка по методу Лоури.

Для статистического анализа базы данных с результатами обследования пациентов и измерений активности GR и GST применяли модуль «Непараметрический анализ» программы Statistica 7.0 (StatSoft). Для оценки достоверности различий, изменений параметров и связей между ними использовали U-тест Манна—Уитни, метод парных сравнений Вилкоксона, вычисление коэффициентов ранговых корреляций Спирмена, тест Краскела—Уоллиса. Различия и корреляции считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Исследование проведено с разрешения Этического комитета Научного центра психического здоровья, протокол №343 от 14.04.17.

## Результаты

Во всех обследованных группах больных, включая пациентов с ВР по манифестации эндогенных психозов, после проведения курса терапии был достигнут клинический эффект с достоверным снижением баллов по всем применяемым психометрическим шкалам — SOPS, HDRS, PANSS.

### *Активность GR и GST в эритроцитах*

Результаты измерения активности GR и GST в эритроцитах у лиц контрольной группы, пациентов группы ВР и

Таблица 1. Активность GR и GST в эритроцитах у лиц разных групп обследованных

Table 1. Glutathione reductase (GR) and glutathione-S-transferase (GST) activities in red blood cells (erythrocytes) of individuals from the examined groups

Показатель	Контрольная группа (n=12)	Пациенты группы ВР по развитию психоза (n=21)		Больные с первым психотическим приступом			
				шизофрения (n=14)		шизоаффективное расстройство (n=20)	
		до лечения	после	до лечения	после	до лечения	после
GRэр	2,2±0,6	2,1±0,7	1,9±0,6	2,2±0,6	2,4±0,7 <sup>U</sup>	2,4±0,7	2,5±0,7 <sup>UU</sup>
GSTэр	2,4±0,6	2,2±1,0	2,2±0,8	2,1±0,5 <sup>**</sup>	2,1±0,5 <sup>**</sup>	3,0±1,2 <sup>U</sup>	3,3±1,1* <sup>UU</sup>

Примечание. GRэр — эритроцитарная глутатионредуктаза; GSTэр — эритроцитарная глутатион-S-трансфераза; \* — достоверные различия между группами больных и контрольной группой,  $p < 0,05$ ; <sup>U</sup> — достоверные различия между группами больных с первым психотическим приступом и пациентов группы ВР,  $p < 0,05$ , <sup>UU</sup> — то же,  $p < 0,01$ ; \*\* — достоверные различия между группами: больных шизофренией и больных шизоаффективным расстройством,  $p < 0,01$ .

больных с первым психотическим приступом представлены в табл. 1.

Межгрупповое сравнение активности GR и GST в эритроцитах у лиц контрольной группы и групп больных (как до, так и после лечения) позволило обнаружить единственное достоверное различие: активность GST у больных шизоаффективным расстройством после лечения достоверно отличалась от активности в контроле ( $p < 0,05$ ), тогда как по активности GR достоверных различий не обнаружено.

При сравнении групп больных методом Манна—Уитни сопоставляли параметры, измеренные в группах до и после лечения. Было обнаружено, что после лечения активность GR у пациентов из группы ВР достоверно ниже, чем у больных с первым психотическим приступом — как у больных шизофренией, так и у больных шизоаффективным расстройством ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно). Активность GST у больных шизоаффективным расстройством до и после лечения была достоверно выше в сравнении как с пациентами с ВР ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно), так и с больными шизофренией ( $p < 0,01$ ).

Межгрупповое сравнение активности GR и GST (во всех трех группах больных — с шизофренией, шизоаффективным расстройством и пациентов с ВР) методом Краскела—Уоллиса подтвердило достоверные различия активности GR после лечения и активности GST — до и после лечения ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, активность глутатион-зависимых ферментов различается в эритроцитах пациентов с ВР по манифестации психоза и больных с первым психотическим приступом, а у больных с первым психотическим приступом активность ферментов различается у больных с шизофренией и шизоаффективным расстройством.

#### Активность GR и GST в тромбоцитах

Результаты измерения активности GR и GST в тромбоцитах у лиц контрольной группы, пациентов группы ВР и больных с первым психотическим приступом представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, активность GR в тромбоцитах у пациентов группы ВР и у больных с первым психотическим приступом как до, так и после лечения достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Активность GST у пациентов группы ВР, больных с шизоаффективным расстройством и в меньшей степени у больных шизофренией до и после лечения также достоверно ниже, чем в контрольной группе (см. табл. 2). При этом у пациентов группы ВР и у больных с шизоаффек-

тивным расстройством активность GST до лечения достоверно ниже, чем у больных шизофренией ( $p < 0,05$ ). После лечения активность GST у пациентов группы ВР также достоверно ниже, чем у больных с шизоаффективным расстройством и шизофренией ( $p < 0,05$ ).

По тесту Краскела—Уоллиса не было выявлено достоверных различий активности GR между обследованными группами больных, но имелись достоверные межгрупповые различия активности GST у больных до лечения ( $p < 0,01$ ).

Анализ изменения активности ферментов в результате лечения методом парных сравнений Вилкоксона позволил обнаружить различия между группами в динамике этих биохимических показателей. Так, в группе пациентов с ВР выявлено достоверное снижение активности тромбоцитарной GR в ходе лечения ( $p < 0,05$ ), а у больных с шизофренией и шизоаффективным расстройством не обнаружено достоверных изменений. Как показали данные, приведенные ниже, достоверное снижение активности тромбоцитарной GR в ходе лечения наблюдается только в подгруппе пациентов с ВР с «выраженной депрессией».

#### Активность GR и GST в группе пациентов с ВР по манифестации психоза

До настоящей работы исследований активности глутатион-зависимых ферментов GR и GST в эритроцитах и тромбоцитах пациентов с ВР не проводилось. При проведении корреляционного анализа выявлено, что активность GR и GST во всех обследованных группах не зависела от длительности заболевания и дозы антипсихотиков, выраженной в хлорпромазиновом эквиваленте. Корреляций активности GR и GST с возрастом также не было обнаружено ни в одной из групп, что подтвердило данные [27] об отсутствии зависимости активности этих ферментов от возраста.

#### Активность эритроцитарных GR и GST в подгруппах ВР с разной выраженностью депрессии

При сравнении активности эритроцитарных GR и GST в выделенных подгруппах пациентов с ВР и в контрольной группе обнаружено, что у пациентов с «выраженной депрессией» после лечения активность GR достоверно ниже, чем в контроле ( $p < 0,05$ ), а у пациентов со «слабой депрессией» до лечения активность GST достоверно ниже, чем в контроле ( $p < 0,05$ ).

При сравнении активности эритроцитарных GR и GST в выделенных подгруппах пациентов с ВР и у больных с первым психотическим эпизодом обнаружено, что в под-

Таблица 2. Активность GR и GST в тромбоцитах у лиц разных групп обследованных

Table 2. Glutathione reductase (GR) and glutathione-S-transferase (GST) activities in platelets of individuals from the examined groups

Показатель	Контрольная группа (n=12)	Пациенты группы ВР по развитию психоза (n=21)		Больные с первым психотическим приступом			
				шизофрения (n=14)		шизоаффективное расстройство (n=20)	
		до лечения	после	до лечения	после	до лечения	после
GRтр	22,3±3,5	16,7±2,5**	15,4±2,0**	17,6±4,9*	17,3±4,2**	16,4±3,2**	17,6±4,8**
GSTтр	58,7±14,4	35,1±11,8**	33,1±9,8**	47,3±11,8* <sup>U</sup> #	44,7±16,8*	37,8±12,6**	41,5±11,2** <sup>U</sup>

Примечание. GRтр — тромбоцитарная глутатионредуктаза; GSTтр — тромбоцитарная глутатион-S-трансфераза; \* — достоверные различия между группами больных и контрольной группы, p<0,05; \*\* — то же, p<0,01; <sup>U</sup> — достоверные различия между группами больных с первым психотическим приступом и пациентов группы ВР, p<0,05; # — достоверные различия между группами: больных с шизофренией и больных с шизоаффективным расстройством, p<0,05.

группе пациентов с ВР со «слабой депрессией» по сравнению с группой больных с шизоаффективным расстройством активность эритроцитарной GST как до, так и после лечения достоверно ниже (p<0,002 и p<0,02 соответственно), а в подгруппе с «выраженной депрессией» таких отличий не наблюдается.

В подгруппе пациентов с «выраженной депрессией» после лечения активность эритроцитарной GR достоверно ниже, чем в группе больных шизофренией (p<0,008) и шизоаффективным расстройством (p<0,0006). Этим данная подгруппа отличается от подгруппы со «слабой депрессией». Таким образом, выделенные подгруппы различаются по степени изменения биохимических параметров по сравнению с контролем или больными с первым психотическим приступом.

При корреляции биохимических показателей с клиническими значимая связь была обнаружена у пациентов со «слабой депрессией» между активностью эритроцитарной GR и баллами по шкале HDRS. Так, обнаружена отрицательная корреляция активности GR до лечения с баллами по шкале HDRS после лечения (R= -0,79, p=0,007), т.е. чем выше активность эритроцитарной GR у больного до лечения, тем ниже баллы, оценивающие тяжесть состояния после лечения по шкале HDRS.

*Активность тромбоцитарных GR и GST в подгруппах ВР с разной выраженностью депрессии*

При исследовании динамики активности ферментов в результате лечения методом парных сравнений Вилкоксона достоверное снижение активности выявлено только в случае тромбоцитарной GR у пациентов с «выраженной депрессией» (p<0,05). Таким образом, выделенные подгруппы различаются и по динамике биохимического показателя в тромбоцитах.

*Активность эритроцитарных GR и GST в подгруппах ВР, выделенных по степени редукции психопатологических расстройств*

Достоверные различия между выделенными подгруппами выявлены только в активности GR в эритроцитах до лечения (p<0,05), причем активность GR выше в подгруппе с гармоничной редукцией симптоматики.

При исследовании динамики активности ферментов в ходе лечения (критерий Вилкоксона) в подгруппе с недостаточным ответом на терапию обнаружено достоверное повышение активности эритроцитарной GST (p<0,05).

Таким образом, результаты показывают, что выделенные клинически подгруппы различаются по биохимическим показателям.

*Активность тромбоцитарных GR и GST в подгруппах ВР, выделенных по степени редукции психопатологических расстройств*

При анализе взаимосвязей активности ферментов и баллов по психометрическим шкалам только в подгруппе пациентов с ВР с недостаточным ответом на терапию выявлена положительная корреляция активности тромбоцитарной GST до лечения с баллами по подшкале SOPS-d (дезорганизация мышления) и SOPS-total до лечения (R=0,76, p=0,028, R=0,75, p=0,031).

**Обсуждение**

К настоящему времени накоплено много свидетельств нарушений функционирования глутатионовой антиоксидантной системы как в мозге, так и в крови пациентов с психотическими расстройствами [10–12].

Ввиду недостаточности и противоречивости данных, полученных при исследовании пациентов с первым психотическим приступом, консенсус в исследовании глутатионовой системы пока не достигнут. Так, при прижизненном определении концентраций глутатиона методом протонной магнитно-резонансной спектроскопии (H-MPC) в мозге больных были получены различные данные [28, 29]. При этом в исследовании L. Xip и соавт. [29] были обнаружены значимая связь полиморфизма гена, кодирующего GCL, с концентрациями глутатиона, определенными H-MPC в префронтальной коре мозга, а также достоверные связи уровней глутатиона в мозге с активностью GPx и отношением активностей GPx/GR в крови, однако коэффициенты корреляции имели противоположные знаки: положительный — в контроле и отрицательный — у больных. По мнению авторов, это указывает на нарушение регуляции гомеостаза глутатиона у больных с первым психотическим приступом.

В настоящей работе установлено, что активность GR в эритроцитах больных с первым психотическим приступом достоверно не отличается от активности GR контрольной группы, что согласуется с данными, полученными в работе H. Langbein и соавт. [23]. При сравнении больных с первым психотическим приступом с контрольной группой эти авторы не зарегистрировали достоверных различий активности GR в эритроцитах, но обнаружили достоверное снижение активности GR в плазме крови больных. В то же время в работах некоторых отечественных исследователей [19, 20] выявлено снижение активности GR в эритроцитах у больных с первым психотическим эпизодом параноидной шизофрении по сравнению с контрольной группой, что, возможно, объясняется клиническими отличиями группы больных, включенных в исследования.

Исследования тромбоцитарных GR и GST авторы цитированных публикаций не проводили. В наших предыдущих работах достоверное снижение активности GR было обнаружено в тромбоцитах у обследованных больных всех групп с эндогенными психозами по сравнению с соответствующими контрольными группами [21, 22]. Что касается тромбоцитарной GST, то в настоящем исследовании достоверное снижение ее ферментативной активности обнаружено у больных всех групп по сравнению с лицами контрольной группы. В недавних сравнительных исследованиях концентрации этого фермента в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа не было выявлено различий между группой больных с первым психотическим приступом и группой контроля [30]. Для корректных сравнений результатов этой работы с нашими данными было бы важно провести дополнительные исследования по изучению изоферментного состава GST в сыворотке и форменных элементах крови.

Таким образом, в настоящем исследовании выявлены различные изменения активности глутатион-зависимых ферментов в эритроцитах и тромбоцитах у больных с первым психотическим приступом (шизофрения и шизоаффективное расстройство) как в сравнении с контрольной группой, так и в динамике этих показателей в процессе лечения. В целом эти результаты согласуются с полученными нами ранее данными [21, 22] о снижении активности тромбоцитарных GR и GST при эндогенных психозах по сравнению с контрольными группами. Данные, касающиеся активности этих ферментов в форменных элементах крови у пациентов с ВР по манифестации эндогенных психозов получены впервые.

Литературы об исследовании ферментной системы глутатиона у лиц с ВР по манифестации эндогенных психозов крайне мало [24, 31]. Появлению соответствующих работ предшествовали предположения относительно возможности воздействия на существующее нарушение равновесия про- и антиоксидантных систем с целью предупреждения развития психоза у лиц с ВР [24, 32]. Т. Da Silva и соавт. [24] определили у лиц с ВР по манифестации эндогенных психозов активность GRx в крови и концентрации глутатиона в префронтальной коре мозга методом Н-МРС, и хотя изменений концентрации глутатиона в мозге пациентов группы ВР по сравнению с контролем авторы не нашли, они обнаружили достоверную положительную связь активности GRx с особенностями нейрокognитивного функционирования пациентов. В другой работе [33], в которой определяли только концентрацию восстановленного глутатиона в эритроцитах пациентов с ВР по манифестации эндогенных психозов, было установлено, что низкое содержание глутатиона в эритроцитах больных связано с повышенной вероятностью развития у них психоза. Это важное наблюдение может иметь отношение и к обнаруженным в нашей работе различиям в активности эритроцитарной GR в подгруппах клинически гетерогенной группы с ВР по манифестации эндогенных психозов. Поэтому данное направление ис-

следований — изучение активности глутатион-зависимых ферментов форменных элементов крови у пациентов групп ВР — заслуживает внимания.

В нашей работе показано, что в группе ВР выделяют клинически различающиеся подгруппы, а именно по выраженности депрессивных расстройств и реакции на терапию. Эти подгруппы различаются по активности глутатион-зависимых ферментов, что, возможно, в какой-то степени определяет их вклад в формирование указанных клинических особенностей. Данные, полученные в нашей работе, свидетельствуют о том, что у пациентов группы ВР наблюдается снижение активности глутатион-зависимых ферментов в тромбоцитах, причем это снижение регистрируется по сравнению как с уравненной по возрасту и полу контрольной группой, так и с группой больных с первым психотическим приступом. По-видимому, снижение ферментативной активности происходит на ранних этапах развития заболевания, что делает возможной коррекцию состояния антиоксидантной системы у пациентов с ВР по манифестации эндогенных психозов [32].

В связи с обнаруженной биохимической гетерогенностью группы ВР по манифестации эндогенных психозов представляет большой интерес проследивание дальнейшей судьбы представителей этой группы с целью определения у них динамики клинических показателей. Учитывая ранее обнаруженный феномен снижения активности GR и GST у больных с эндогенными психозами [21, 22], можно предположить, что угнетение активности GR и GST и, возможно, активности антиоксидантной системы, происходящее на ранних стадиях психического заболевания, сохраняется и при дальнейшем развитии патологического процесса.

Несмотря на то что в результате исследования показано снижение активности GR и GST у больных эндогенными психозами и пациентов из группы ВР по сравнению с группой контроля только в тромбоцитах, но не в эритроцитах, выявленная связь активности эритроцитарных GR и GST с данными психометрических шкал свидетельствует о перспективности измерения активности глутатион-зависимых ферментов в качестве критерия оценки эффективности антипсихотической терапии на ранних стадиях заболевания.

Результаты исследований глутатион-зависимых ферментов при различных видах и типах течения шизофрении и на различных стадиях заболевания, включая его ранние стадии, могут указывать на возможность использования этих параметров в качестве биомаркеров прогноза развития психоза, течения заболевания и критериев оценки терапевтического ответа на проводимое лечение [9, 32, 33].

Работа выполнена в ФГБНУ НЦПЗ без дополнительной финансовой поддержки со стороны других организаций или фондов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. The epidemiology of schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews*. 2008;30(1):67-76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
2. Kirkbride J, Hameed Y, Ankereddyall G, Ioannidis K, Crane C, Nasir M, Kabacs N, Metastasio A, Jenkins O, Espandian A, Spyridi S, Ralevic D, Sidabattuni S, Walden B, Adeoye A, Perez J, Jones P. The epidemiology of first-episode psychosis in early intervention in psychosis services: Findings

- from the social epidemiology of psychoses in East Anglia [SEPEA] study. *The American Journal of Psychiatry*. 2017;174(2):143-153. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16010103>
3. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, Partonen T, Tuulio-Henriksson A, Hintikka J, Kieseppä T, Härkänen T, Koskinen S, Lonnqvist J. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(1):19-28. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>
  4. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rossler A, Schultze-Lutter F, Keshavan M, Wood S, Ruhrmann S, Seidman LJ, Valmaggia L, Cannon T, Velthorst E, De Haan L, Cornblatt B, Bonoldi I, Birchwood M, McGlashan T, Carpenter W, McGorry P, Klosterkötter J, McGuire P, Yung A. The psychosis high-risk state. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):107-120. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.269>
  5. Fusar-Poli P. The clinical high-risk state for psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophrenia Bulletin*. 2017;43(1):44-47. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw158>
  6. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, Addington J, Walker E, Seidman LJ, Perkins D, Tsuang M, McGlashan T, Heinsen R. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(1):28-37. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.3>
  7. Каледва В.Г., Омельченко М.А., Румянцев А.О. Психотический риск в юношеском возрасте. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2017;19(2):27-33. [Kaleda VG, Omel'chenko MA, Rummyantsev AO. Psikhoticheskiy risk v yunosheskom vozraste. *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya*. 2017;19(2):27-33. (In Russ.)].
  8. Woodberry K, Shapiro D, Bryant C, Seidman L. Progress and future directions in research on the psychosis prodrome: A review for clinicians. *Harvard Review of Psychiatry*. 2016;24(2):87-103. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000109>
  9. Wu JQ, Kosten TR, Zhang XY. Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;46:200-206. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.02.015>
  10. Yao JK, Keshavan MS. Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(7):2011-2035. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3603>
  11. Barron H, Hafizi S, Andreazza AC, Mizrahi R. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Psychosis and Psychosis Risk. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):e651. <https://doi.org/10.3390/ijms18030651>
  12. Kim SY, Cohen VM, Chen X, Lukas SE, Shinn AK, Yuksel AC, Li T, Du F, Öngür D. Redox Dysregulation in Schizophrenia Revealed by in vivo NAD<sup>+</sup>/NADH Measurement. *Schizophr Bull*. 2017;43(1):197-204. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw129>
  13. Шигорева Ю.Г., Смирнова Л.П. Влияние типичных и атипичных нейролептиков на активности антиоксидантной системы у больных шизофренией. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии (Приложение «Актуальные вопросы психиатрии и наркологии»)*. 2011;15:167-169. [Shchigoreva YuG, Smirnova LP. Vlijanie tipichnyh i atipichnyh nejroleptikov na aktivnosti antioksidantnoj sistemy u bol'nyh shizofreniej. *Sibirskij Vestnik Psihiatrii i Narkologii (Prilozhenie «Aktual'nye Voprosy Psihiatrii i Narkologii»)*. 2011;15:167-169. (In Russ.)].
  14. Nebert DW, Vasiliou V. Analysis of the glutathione S-transferase (GST) gene family. *Hum Genomics*. 2004;1(6):460-464.
  15. Yao JK, Leonard S, Reddy R. Altered glutathione redox state in schizophrenia. *Dis Markers*. 2006;22(1-2):83-93.
  16. Gysin R, Kraftsik R, Boulou O, Bovet P, Conus P, Comte-Krieger E, Polari A, Steullet P, Preisig M, Teichmann T, Cuénod M, Do KQ. Genetic dysregulation of glutathione synthesis predicts alteration of plasma thiol redox status in schizophrenia. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15:2003-2010. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3463>
  17. Chang JC, van der Hoeven LH, Haddox CH. Glutathione reductase in the red blood cells. *Ann Clin Lab Sci*. 1978;8(1):23-29.
  18. Viinamäki H, Marin E, Kuha S. Activities of Glutathione Reductase, S-Transferase, and Peroxidase in Schizophrenic Patients. *Nordic Journal of Psychiatry*. 1994;48(4):247-250. <https://doi.org/10.3109/08039489409078144>
  19. Озорнина Н.В., Озорнин А.С., Говорин Н.В. Возможные патофизиологические механизмы изменений содержания некоторых цитокинов и показателей системы «перекисное окисление липидов—антиоксиданты» у больных с первым эпизодом шизофрении. *Нейрохимия*. 2013;30(3):259-263. [Ozornina NV, Ozornin AS, Govorin NV. Possible pathophysiological mechanisms of changes in several cytokines and in the lipid peroxidation and antioxidant defense system in first-episode schizophrenia patients. *Neurochemical Journal*. 2013;7(3):230-233. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S1819712413030112>
  20. Озорнин А.С., Озорнина Н.В., Говорин Н.В. Изменение процессов липопероксидации и содержания жирных кислот в эритроцитарных мембранах у больных параноидной шизофренией. *Российский психиатрический журнал*. 2017;2:47-53. [Ozornin AS, Ozornina NV, Govorin NV. Izmenenie protsessov lipoperoksidatsii i soderzhaniya zhirnykh kislot v ehritrotsitarnykh membranakh u bol'nykh paranojdnoj shizofreniej. *Rossijskij Psikhiatricheskij Zhurnal*. 2017;2:47-53. (In Russ.)].
  21. Прохорова Т.А., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Каледва В.Г., Помыткин А.Н., Бокша И.С., Бурбаева Г.Ш. Активность ферментов глутатионного обмена (глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы) в тромбоцитах больных с эндогенными психозами. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2015;17(1):95-97. [Prohorova TA, Savushkina OK, Tereshkina EB, Kaleda VG, Pomytkin AN, Boksha IS, Burbaeva GSh. Aktivnost' fermentov glutationovogo obmena (glutationreduktazy i glutacion-S-transferazy) v trombocitah bol'nyh s endogennymi psiohozami. *Zhurnal Nauchnyh Statej «Zdorove i Obrazovanie v XXI veke»*. 2015;17(1):95-97. (In Russ.)].
  22. Савушкина О.К., Бокша И.С., Воробьева Е.А., Бурминский Д.С., Морозова М.А., Бурбаева Г.Ш. Активность тромбоцитарной глутатионредуктазы у больных шизофренией. *Вестник СМУС*. 2016;2(13):21-23. [Savushkina OK, Boksha IS, Vorob'eva EA, Burminskij DS, Morozova MA, Burbaeva GSh. Aktivnost' trombocitarnoj glutacionreduktazy u bol'nyh shizofreniej. *Vestnik SMUS*. 2016;2(13):21-23. (In Russ.)].
  23. Langhein HJ, Gussew A, Milléit B, Lavoie S, Amminger GP, Gaser C, Wagner G, Reichenbach JR, Hipler UC, Winter D, Smesny S. Disturbed glutathione antioxidative defense is associated with structural brain changes in neuroleptic-naïve first-episode psychosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2017;pii: S0952-3278(16)30221-6. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2017.10.005>
  24. Da Silva T, Hafizi S, Andreazza AC, Kiang M, Bagby RM, Navas E, Laksono I, Truong P, Gerritsen C, Prcce I, Sailasuta N, Mizrahi R. Glutathione, the Major Redox Regulator, in the Prefrontal Cortex of Individuals at Clinical High Risk for Psychosis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21(4):311-318. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx094>
  25. Worthington DJ, Rosemeyer MA. Glutathione Reductase from Human Erythrocytes. *Eur J Biochem*. 1976;67:231-238. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1976.tb10654.x>
  26. Keen JH, Habig WH, Jakoby WB. Mechanism for the several activities of the glutathione S-transferases. *J Biol Chem*. 1976;251(20):6183-6188.
  27. Habib S, Mutaf I, Turgan N, Onur E, Duman C, Ozmen D, Bayindir O. Age and gender dependent alterations in the activities of glutathione related enzymes in healthy subjects. *Clin Biochem*. 2001;34(8):667-671.
  28. Wood SJ, Berger GE, Wellard RM, Proffitt TM, McConchie M, Berk M, McGorry PD, Pantelis C. Medial temporal lobe glutathione concentration in first episode psychosis: a 1H-MRS investigation. *Neurobiol Dis*. 2009;33(3):354-357. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.11.018>
  29. Xin L, Mckle R, Fournier M, Baumann PS, Ferrari C, Alameda L, Jenni R, Lu H, Schaller B, Cuenod M, Conus P, Gruetter R, Do KQ. Genetic Polymorphism Associated Prefrontal Glutathione and Its Coupling With Brain Glutamate and Peripheral Redox Status in Early Psychosis. *Schizophr Bull*. 2016;42(5):1185-1196. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw038>
  30. Jordan W, Dobrowolny H, Bahn S, Bernstein HG, Brigadski T, Frodl T, Isermann B, Lessmann V, Pilz J, Rodenbeck A, Schiltz K, Schwedhelm E, Tümani H, Wiltfang J, Guest PC, Steiner J. Oxidative stress in drug-naïve first episode patients with schizophrenia and major depression: effects of disease acuity and potential confounders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(2):129-143. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0749-7>
  31. Zeni-Graiff M, Rios AC, Maurya PK, Rizzo LB, Sethi S, Yamagata AS, Mansur RB, Pan PM, Asevedo E, Cunha GR, Zugman A, Bressan RA, Gadelha A, Brietzke E. Peripheral levels of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in youths in ultra-high risk for psychosis: a pilot study. *CNS Spectr*. 2017;17:1-5. <https://doi.org/10.1017/S1092852917000803>
  32. Sawa A, Seidman LJ. Is Prophylactic Psychiatry around the Corner? *Combating Adolescent Oxidative Stress for Adult Psychosis and Schizophrenia Neuron*. 2014;83:991-993. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.08.028>
  33. Lavoie S, Berger M, Schlögelhofer M, Schäfer MR, Rice S, Kim S-W, Hesse J, McGorry PD, Smesny S, Amminger GP. Erythrocyte glutathione levels as long-term predictor of transition to psychosis. *Transl Psychiatry*. 2017;7(3):e1064. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.30>

Поступила 14.06.18

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

*Прохорова Татьяна Андреевна* — научный сотрудник, лаборатория нейрoхимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; e-mail: neurochem06@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

*Терешкина Елена Борисовна* — к.биол.н., старший научный сотрудник, лаборатория нейрoхимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; e-mail: neurochem06@mail.ru, e-mail: tereshkina.el@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4784-8995>

*Савушкина Ольга Константиновна* — к.биол.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория нейрoхимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; e-mail: neurochem06@mail.ru; e-mail: osavushkina1@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

*Бокша Ирина Сергеевна* — д.биол.н., главный научный сотрудник, лаборатория нейрoхимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; e-mail: neurochem06@mail.ru, e-mail: boksha\_irina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1369-8658>

*Воробьева Елена Анатольевна* — к.биол.н., научный сотрудник, лаборатория нейрoхимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; e-mail: neurochem06@mail.ru, e-mail: vaa-vea-@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5766-0910>

*Омельченко Мария Анатольевна* — к.м.н., ведущий научный сотрудник, Отдел по изучению эндогенных психических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; e-mail: omelchenko-ma@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8343-168X>

*Помыткин Артем Николаевич* — врач-психиатр, Отдел по изучению эндогенных психических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; e-mail: veqa1824@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1903-3120>

*Каледда Василий Глебович* — д.м.н., проф., главный научный сотрудник Отдела по изучению эндогенных психических расстройств, заместитель директора по развитию и инновационной деятельности ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; e-mail: kaleda-vg@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

*Бурбаева Гульнур Шингожиевна* — д.биол.н., проф., заведующая лабораторией нейрoхимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; e-mail: neurochem06@mail.ru, e-mail: gburb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7744-533X>

*Prokhorova T.A.* — Researcher of the laboratory of Neurochemistry of the Mental Health Research Centre, Moscow, Russia; e-mail: neurochem06@mail.ru, e-mail: gnidra@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

*Tereshkina E.B.* — Ph.D., Senior researcher of the laboratory of Neurochemistry of the Mental Health Research Centre, Moscow, Russia; e-mail: neurochem06@mail.ru; e-mail: tereshkina.el@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4784-8995>

*Savushkina O.K.* — Ph.D., Leading researcher of the laboratory of Neurochemistry, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia; e-mail: neurochem06@mail.ru, e-mail: osavushkina1@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

*Boksha I.S.* — Ph.D., Dr. Natural Sci., Chief Scientific Researcher, Laboratory of Neurochemistry of the Mental Health Research Centre, Moscow, Russia; Leading researcher of the Laboratory of Biologically active nanostructures, Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: boksha\_irina@mail.ru; e-mail: neurochem06@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1369-8658>

*Vorobyeva E.A.* — Ph.D., Researcher of the laboratory of Neurochemistry of the Mental Health Research Centre, Moscow, Russia; e-mail: neurochem06@mail.ru, e-mail: vaa-vea-@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5766-0910>

*Omel'chenko M.A.* — M.D., Leading Researcher, Department for the Study of Endogenous Mental Disorders the Mental Health Research Centre, Moscow, Russia; e-mail: omelchenko-ma@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8343-168X2305>

*Pomytkin A.N.* — psychiatrist, Department for the Study of Endogenous Mental Disorders the Mental Health Research Centre, Moscow, Russia; e-mail: veqa1824@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1903-3120>

*Kaleda V.G.* — M.D., Professor, Chief Researcher of the Department for the Study of Endogenous Mental Disorders the Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, Deputy Director for Development and Innovation of the Mental Health Research Centre, Moscow, Russia; e-mail: kaleda-vg@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

*Burbaeva G.Sh.* — Ph.D., Dr. Natural Sci., Professor, Chief of the laboratory of Neurochemistry, the Mental Health Research Centre, Moscow, Russia; e-mail: neurochem06@mail.ru, e-mail: gburb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7744-533X>